

Bronquiolitis por virus respiratorio sincitial. Actualización

R. Rodríguez

Servicio de Pediatría. Sección Lactantes. Hospital Materno Infantil «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

La bronquiolitis por virus respiratorio sincitial es una de las causas más frecuentes de hospitalización en los lactantes menores de 12 meses en nuestro medio; la mortalidad de esta infección se sitúa en torno al 0,5%, si bien en los grupos de riesgo puede alcanzar hasta un 3% aproximadamente. Por ello, es importante definir bien los grupos de riesgo para la infección, así como diseñar estrategias adecuadas de prevención en estos subgrupos de pacientes. La importancia de esta infección radica no solamente en su diagnóstico precoz y en su adecuado manejo terapéutico, sino también en el profundo conocimiento del virus y de la respuesta inmunológica del organismo. Numerosas evidencias científicas avalan la asociación causal entre infección por VRS y asma posbronquiolitis, aunque aún permanecen sin dilucidar aspectos clave que permitan explicar qué pacientes van a tener sibilancias recurrentes y qué pacientes no, y si el virus en realidad desencadena asma o simplemente es un marcador que selecciona a pacientes genéticamente pre-dispuestos a tener esta patología.

Abstract

Title: Respiratory syncytial virus bronchiolitis: an update

Bronchiolitis due to respiratory syncytial virus (RSV) is one of the leading causes of hospitalization of infants under 12 months of age in our patient population; the mortality associated with this infection ranges around 0.5%, although in risk groups, the rate can reach up to approximately 3%. For this reason, it is important to clearly define the groups at risk for this infection, as well as to design adequate prevention strategies for these patient subgroups. The importance of understanding this infection lies not only in its early diagnosis and proper therapeutic management, but in the in-depth knowledge of the virus and the immune response of the organism, as well. There is a large body of evidence supporting a causal relationship between RSV infection and post-bronchiolitis asthma, although we still need to clarify key aspects that will enable us to determine which patients will present recurrent wheezing and which patients will not, and whether the virus actually triggers asthma or is simply a marker that selects individuals who are genetically predisposed to develop this disease.

Palabras clave

Bronquiolitis, virus respiratorio sincitial, anticuerpos monoclonales, asma

Keywords

Bronchiolitis, respiratory syncytial virus, monoclonal antibodies, asthma

Introducción

La bronquiolitis aguda se define como el primer episodio de enfermedad obstructiva de la vía respiratoria inferior causada por una enfermedad vírica en niños menores de 15 meses de edad. Se trata de una de las causas más frecuentes de hospitalización en el primer año de vida, de forma que aproximadamente el 1% de los niños sanos menores de 12 meses de edad son hospitalizados por esta causa¹. Los virus, particularmente el virus respiratorio sincitial (VRS), son los agentes causales principales. Durante la época epidémica, entre noviembre y marzo, el VRS se identifica como el agente causal en más del 80% de los aislamientos virales. Otros agentes etiológicos de importancia son los siguientes: parainfluenzae 3, adenovirus, influenzae A y B, enterovirus, rinovirus y metapneumovirus humano^{1,2}.

El virus. Epidemiología

El VRS es un ARN virus del género pneumovirus y de la familia *Paramixoviridae*. Se trata de un virus encapsulado, de tamaño intermedio (120-300 nm), no segmentado, de cadena única negativa, constituido por 11 proteínas diferentes. Dos de ellas son proteínas estructurales y se encuentran en la envoltura: son la proteína G de adhesión y la proteína F de fusión, responsables del mantenimiento de la replicación viral de una célula a otra. Son las variaciones antigénicas de estas proteínas las que explican la existencia de dos tipos diferentes del VRS: A y B. Durante las epidemias circulan cepas de ambos subtipos en distintas proporciones, pero el significado clínico de cada cepa es desconocido hasta el momento; el consenso general parece demostrar que no existen diferencias en cuanto a la virulencia de los dos subtipos. El hecho de que el VRS sea un virus no

segmentado se considera importante, porque no es capaz de recombinarse con otros virus, cosa que podría dotarlo de potenciales cambios en su composición genética, haciéndolo más virulento, como ocurre con otros virus segmentados (p. ej., influenzae, rotavirus...). Este virus se aisló por primera vez en lactantes en 1957, y su nombre se debe a su capacidad para formar sincitios en los cultivos celulares² (figura 1).

La enfermedad que produce el VRS es epidémica, estacional; ocurre en todo el mundo, generalmente entre los meses de noviembre y marzo, si bien en climas templados la epidemia puede adelantarse. Las técnicas de detección serológica en los grandes estudios epidemiológicos realizados demuestran que el 50% de los niños menores de 12 meses de edad en nuestro entorno han tenido contacto alguna vez con este agente, en tanto que hasta el 100% de los niños preescolares menores de 3 años contactaron en alguna ocasión con el virus². Datos recientes de los Centers for Disease Control (CDC) sugieren que, en Estados Unidos, el VRS es responsable de unas 120.000 hospitalizaciones pediátricas cada año².

Se infectan principalmente los menores de 15 meses, con un pico máximo de incidencia entre los 2 y los 6 meses de edad, y se ha descrito una mortalidad en la mayoría de las series en torno al 0,5%, si bien en pacientes de alto riesgo puede alcanzar hasta el 3%. La tasa de hospitalización por esta entidad se sitúa en torno al 1%, aunque estamos asistiendo a un incremento de los rangos de hospitalización en los últimos años, quizá debido a una mayor capacidad para identificar a los niños con hipoxia, a causa del uso habitual de los pulsioxímetros en las salas de urgencias, y también a una mayor exposición pasiva al humo del tabaco, la escolarización temprana y otros factores, más que a un aumento de la gravedad de la enfermedad o de sus complicaciones^{1,3}.

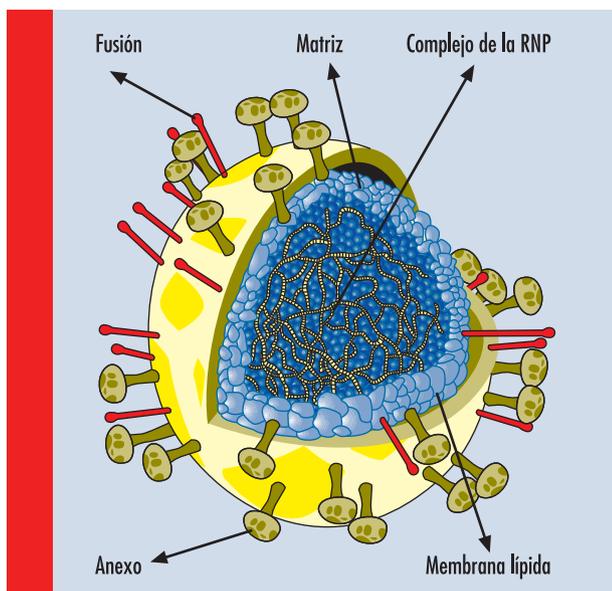


Figura 1.

El pico de incidencia de enfermedad grave por VRS en lactantes se sitúa entre los 2-3 meses de edad, aunque además de la edad cronológica existe un buen número de factores adicionales que pueden influir en la gravedad de la infección. Así, hay factores ambientales, como el hacinamiento (p. ej., dos o más niños que duermen juntos en el mismo cuarto con un niño infectado por el VRS), la exposición pasiva al humo del tabaco y otros, que condicionan la aparición de una enfermedad grave. Los niños que no han recibido lactancia materna presentan un riesgo de contraer una enfermedad más grave, no se sabe si debido a que proceden de clases socioeconómicas más desfavorecidas o a que la leche materna contiene algún factor protector frente a la infección. Los niños con enfermedades crónicas pulmonares, cardíacas, prematuridad... tienen mayor riesgo de contraer una enfermedad grave por este virus, con hospitalizaciones prolongadas².

Respuesta inmunológica

El virus tiene un tropismo especial por las células del aparato respiratorio que produce un efecto citopático directo, que se manifiesta por una serie de profundas alteraciones en las células epiteliales y en la mucosa respiratoria, como necrosis celular, alteración de los cilios e inflamación. Estas células del aparato respiratorio son blancos (*targets*) para esta infección vírica y se destruyen por invasión viral directa⁴.

La inmunidad natural frente al VRS es transitoria e imperfecta. La primera barrera del organismo frente a la infección es la IgA (inmunoglobulina A) secretora local en las vías respiratorias superiores y la IgG en las vías respiratorias inferiores, si bien la inmunidad celular desempeña un papel importante, al producirse una proliferación linfocítica VRS-específica y una respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos, granulocitos y eosinófilos que contribuyen a disminuir la gravedad de la infección. Por tanto, se produce una respuesta inmune local y sistémica, humoral y celular. Así, la patogenia de la inflamación pulmonar debida al VRS es multifactorial: además del efecto citopático del virus, la inflamación mediada por mecanismos neuronales (sustancia P y neurocinina) y la inmunidad innata y adaptativa desempeñan un importante papel. Además de la morbilidad aguda debida al VRS, hay evidencias científicas suficientes que avalan la asociación entre la infección por el virus y el desarrollo posterior de sibilancias recurrentes e hiperreactividad bronquial (HRB). Numerosos estudios han investigado esta posible relación. En niños que tuvieron una infección por el VRS en edad temprana (menores de 3 años) existe un riesgo aumentado de presentar asma y sibilancias que puede incluso persistir hasta 13 años después de la infección^{2,7}. Sin embargo, este riesgo incrementado parece desaparecer en los niños mayores de 13 años, lo que nos plantea hasta qué punto la exposición pasiva materna al humo del tabaco puede ser un factor más importante y determinante que la infección por VRS en la aparición del asma. Los niños que presentan asma a una edad relativamente temprana (8-9 años) después de una bronquiolitis en la primera infancia también tienen de forma signi-

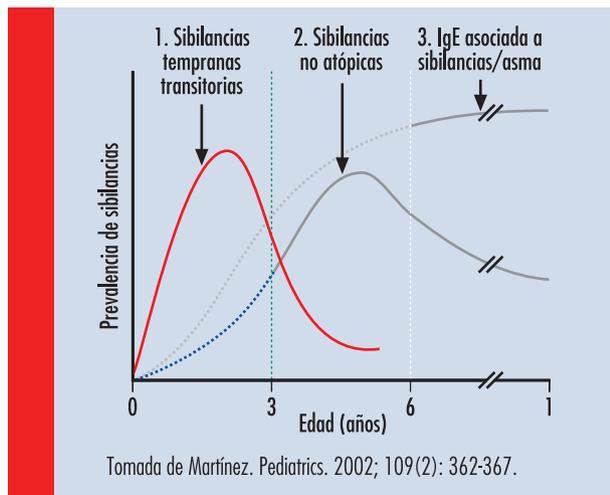


Figura 2.

ficativa más atopia, de modo que esta última también es un factor que puede contribuir al asma posbronquiolitis (figura 2).

Además, los niños con una respuesta en sangre periférica y una elevada eosinofilia durante la infección por el VRS presentan asma con más frecuencia a una edad temprana⁶. En resumen, parece que varios factores pueden condicionar la aparición de asma posbronquiolitis, y aunque la infección por VRS es desde luego un factor determinante, hay otros factores ambientales y del huésped que pueden tener la misma importancia, si no más. De hecho, un gran número de niños presentan asma si han estado expuestos al humo del tabaco hasta al menos los 13 años de edad, o si tienen una enfermedad atópica o eosinofilia en el momento de la primoinfección por el VRS^{2,7,8}.

Hasta el momento, no está bien dilucidado si el VRS es responsable del desarrollo ulterior de hiperreactividad bronquial o si simplemente es un marcador que selecciona a niños genéticamente predispuestos⁴. En la actualidad existen varias teorías que tratan de explicar por qué la infección por el VRS en etapas precoces de la vida puede estar asociada con el desarrollo de HRB:

1. La teoría neuronal defiende que los neuropéptidos, como la sustancia P y las neurocininas, actúan como moléculas proinflamatorias⁵.

2. La teoría inmunológica explica que los mastocitos y los eosinófilos se activan debido a una desviación persistente de la respuesta Th2. Los pacientes con hiperrespuesta a IgE son los que van a desarrollar posteriormente asma con más frecuencia. Además, la liberación de citocinas inflamatorias, como interleucina (IL) 4, IL-6, RANTES, MIP-1-alfa, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF), que movilizan a otras células al lugar de la infección, explican en parte la gravedad de la infección y la hiperreactividad bronquial posterior⁶⁻¹⁰.

3. Algunos investigadores —basándose en datos recientes experimentales que sugieren que el VRS podría permanecer en

estado latente en lugares inmunológicamente privilegiados del pulmón, donde evade al sistema inmunitario— proponen que los síntomas a largo plazo de la infección podrían deberse a la persistencia del VRS en el sistema respiratorio⁴.

Clínica

La infección por VRS en el lactante produce un espectro de enfermedad que va desde el resfriado común hasta una neumonía; sin embargo, la manifestación más frecuente es la bronquiolitis aguda. De este modo, la bronquiolitis representa el estado final de una enfermedad respiratoria que va progresando durante varios días. El periodo de incubación oscila entre 3 y 5 días; los síntomas iniciales son rinorrea, coriza, tos leve y fiebre, que puede llegar hasta 39-40 °C. Posteriormente, y de forma súbita, se produce un incremento del trabajo respiratorio con taquipnea, espiración alargada, tiraje, retracción costal y utilización de la musculatura accesoria de la respiración. En la auscultación pulmonar se pone de manifiesto la presencia de hipoventilación y sibilancias en la fase espiratoria. Cuando progresa la enfermedad, las vías respiratorias pequeñas pueden estar tan obstruidas que las sibilancias son inaudibles, lo que representa un signo de gravedad que indica la ausencia de intercambio respiratorio e hipoxemia. Otros signos o síntomas que denotan la gravedad de la enfermedad son el aleteo nasal, el tiraje severo subcostal, intercostal o suprasternal, y el uso de la musculatura accesoria de la respiración. En esta situación, el paciente presentará hipoxemia y un descenso grave y súbito de la saturación ante cualquier mínima manipulación. La presencia de pausas de apnea puede ser incluso una manifestación temprana de la infección, o puede ser el preludio de una parada respiratoria. Etiológicamente, pueden ser de origen mixto (central y periférico), y se produce preferentemente en lactantes pequeños, sobre todo en prematuros. Se dispone de numerosas guías prácticas para determinar la gravedad de la enfermedad; a efectos prácticos, un lactante que presenta dificultades sustanciales para la alimentación (tanto lactancia materna como artificial) tiene ya una enfermedad moderada-grave y, por lo general, se debe considerar el ingreso hospitalario.

Una vez hospitalizado, el curso característico en un lactante previamente sano que no pertenece a ningún grupo de riesgo es la mejoría en 2-5 días, aunque la disnea puede persistir durante semanas tras el alta, así como la desaturación moderada (93%).

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se basa en una buena historia clínica y una adecuada exploración física. Las pruebas radiológicas, en general, revelan una serie de signos característicos, como hiperinsuflación, horizontalización costal, hiperclaridad pulmonar y atelectasia en el lóbulo superior derecho. La neumonía bacteriana es poco frecuente como complicación de la

bronquiolitis, y se sospechará siempre que la fiebre elevada persista más de 4 días o si hay signos analíticos, como leucocitosis, desviación izquierda o elevación de procalcitonina, que sugieran esta complicación. En general, no es necesario realizar una radiografía de tórax en todas las bronquiolitis atendidas en el servicio de urgencias, ni siquiera en todos los pacientes con bronquiolitis que ingresan en el hospital. Es necesario seleccionar a los pacientes en quienes se sospecha la presencia de alguna complicación.

El diagnóstico definitivo es el cultivo viral de secreciones nasofaríngeas obtenidas mediante lavado nasal; el diagnóstico se consigue de esta manera entre 3 y 5 días después, al obtenerse el sincitio característico, que se considera el patrón de referencia en el diagnóstico, si bien resulta poco útil en la práctica clínica diaria. Hoy en día, se emplean las pruebas rápidas diagnósticas, que consisten en la detección antigénica mediante enzimo-inmunoanálisis o inmunofluorescencia: se realiza un lavado nasal con suero salino fisiológico, cuyo resultado se obtiene en 15 minutos. La sensibilidad está en torno al 95%. Las técnicas basadas en la serología son poco sensibles, lentas y escasamente prácticas, por lo que se reservan para los grandes estudios epidemiológicos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa es muy sensible y específica, pero muy cara, por lo que no estará disponible en la clínica.

Grupos de riesgo

Están perfectamente caracterizados los grupos de riesgo para la infección^{11,12}:

- Niños prematuros.
- Niños con displasia broncopulmonar.
- Niños con cardiopatía congénita y *shunt* izquierdo-derecho o trastorno hemodinámico significativo.

No obstante, existen otros grupos de riesgo, como los siguientes: fibrosis quística del páncreas, enfermedades neurodegenerativas, inmunodeficiencias, trasplantes de médula ósea o de órgano sólido, edad menor de 6 meses, sexo masculino, bajo nivel socioeconómico y exposición pasiva al humo del tabaco^{11,12}.

Prevención

Es muy importante definir bien las estrategias que disminuyen la transmisión del virus de unos pacientes a otros para disminuir la morbilidad y mortalidad de la infección. Así, en los domicilios se debe recomendar a los familiares de los pacientes de riesgo evitar la exposición del lactante al VRS, la exposición al humo del tabaco y, en la medida de lo posible, la escolarización temprana.

Durante la fase epidémica, en los hospitales se tratará de disminuir la diseminación viral con medidas teóricamente sen-

cillas, como lavado de manos, aislamiento respiratorio y uso de guantes desechables.

Inmunización activa

Los intentos clásicos para prevenir la infección mediante la vacunación fracasaron. En la década de los setenta se utilizó una vacuna inactivada con formalina, incapaz de producir anticuerpos neutralizantes e inducir la formación de IgA local, de forma que la vacuna producía una enfermedad más grave en el grupo de pacientes vacunados que en el grupo control. Actualmente están en proyecto las vacunas recombinantes, y se están diseñando además las estrategias vacunales¹³. Para que una vacuna sea eficaz ésta debe ser profiláctica, debido al corto periodo de incubación de la infección. Además, la vacuna debe ser administrada a tiempo para evitar la primoinfección por el virus, al ser este primer episodio el que se asocia con más frecuencia a una alta mortalidad y morbilidad. Dado que la infección natural por el VRS no proporciona una inmunidad completa frente a la reinfección, una vacuna frente al VRS debería lógicamente prevenir la enfermedad de las vías respiratorias inferiores desencadenada por el virus.

Inmunización pasiva

Inmunoglobulinas con títulos altos de anticuerpos frente a VRS (Respygam®)

Proporcionan de forma pasiva anticuerpos circulantes frente al virus para proteger a los lactantes de alto riesgo en periodo epidémico. Ha demostrado su eficacia, y se administra por vía intravenosa en dosis mensual de 750 mg/kg durante 5 meses consecutivos, entre noviembre y marzo. Su administración tiene numerosos inconvenientes, derivados del manejo de la vía intravenosa, relacionados con la sobrecarga de volumen, infecciones, etc. Además, interfiere con el calendario vacunal y está contraindicado precisamente en uno de los grupos de riesgo, el de las cardiopatías congénitas. Por todo ello, en la actualidad se utilizan, salvo excepciones, otros productos disponibles para la inmunización pasiva.

Anticuerpos monoclonales frente a VRS (Palivizumab®)

Se trata de un anticuerpo humanizado de IgG-1 dirigido frente a la proteína F de fusión de la superficie del VRS. Se administra por vía intramuscular, en dosis de 15 mg/kg 1 vez al mes durante los 5 meses de la epidemia. Tiene escasos efectos secundarios, no interfiere en el calendario vacunal y está comprobada su eficacia y seguridad en niños de riesgo, incluidas las cardiopatías congénitas¹⁴⁻¹⁸.

Las indicaciones de este agente en profilaxis frente al VRS según la Academia Americana de Pediatría (AAP) son las siguientes:

- Pacientes menores de 24 meses de edad con displasia broncopulmonar que precisaron tratamiento médico con oxígeno, corticoides, broncodilatadores o diuréticos en los últimos 6 meses.
- Prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional con menos de 12 meses al inicio de la epidemia.

- Prematuros de entre 28 y 32 semanas de edad gestacional con menos de 6 meses al inicio de la epidemia.

- Prematuros de entre 32 y 35 semanas de edad gestacional con menos de 6 meses al inicio de la epidemia y al menos un factor de riesgo (escolarización, familia numerosa, tabaquismo pasivo...).

- Cardiopatías congénitas con trastorno hemodinámico significativo. Las recomendaciones concretas en este grupo de riesgo son¹⁹:

- Niños menores de 12 meses con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa cianótica o acianótica, no corregida o parcialmente corregida con hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca o hipoxemia.

- Hipertensión pulmonar grave o moderada.

- Pacientes intervenidos con lesiones residuales o antecedentes de complicaciones pulmonares graves.

- Miocardiopatía en tratamiento médico.

- Niños con cardiopatía compleja con ingreso programado para cateterismo o procedimiento terapéutico durante la estancia de riesgo.

- Individualizar la profilaxis en el resto de los pacientes.

Los pacientes que durante el periodo epidémico estén recibiendo profilaxis frente al VRS y se sometan a cirugía extracorpórea recibirán una dosis adicional de Palivizumab® cuando estén estables, debido a que se produce un descenso de las concentraciones séricas del anticuerpo monoclonal por debajo de los valores inmunoprotectores.

La eficacia del Palivizumab® en la prevención de la bronquiolitis por el VRS en pacientes de riesgo está ampliamente demostrada. El estudio Impact demostró en una amplia cohorte de pacientes que este producto es capaz de disminuir la tasa de hospitalización en estos grupos de riesgo, así como el número de días de hospitalización, las necesidades de oxígeno, el número de pacientes ingresados en cuidados intensivos y la estancia media en las unidades de críticos. Actualmente, se utiliza para la prevención de la infección en niños de riesgo en la práctica clínica habitual, siguiendo las indicaciones de la Sociedad Española de Neonatología.

Numax®

Nuevo anticuerpo monoclonal MEDI 524 en fase experimental, dirigido a la profilaxis pasiva frente al VRS en grupos de riesgo. Actualmente se halla en fase experimental en niños de riesgo y los resultados están pendientes de publicación.

Tratamiento

La base del tratamiento de esta enfermedad son las medidas de sostén, como la oxigenoterapia y la hidratación adecuada.

Fluidoterapia y oxigenoterapia

Resulta crucial asegurar el aporte de líquidos en un lactante con bronquiolitis por el VRS. Por lo general, suele haber un déficit de líquidos debido en parte a un aumento de las pérdidas (fiebre y taquipnea), y en parte a una inadecuada administración, ya que la disnea y la taquipnea así lo impiden. En este sentido, la administración de líquidos intravenosos es habitualmente necesaria, puesto que en ocasiones, cuando la frecuencia respiratoria es superior a 60 rpm, es desaconsejable la alimentación oral por el riesgo de complicaciones. Actualmente se aconseja aportar las necesidades basales por vía intravenosa con un estricto control de los aportes y las pérdidas, y vigilando de cerca la posible aparición de un síndrome de secreción inadecuada de ADH (hormona antidiurética, que aparece con relativa frecuencia en niños con obstrucción pulmonar grave), en cuyo caso será necesaria la restricción de los líquidos intravenosos a dos tercios de las necesidades basales.

Los pacientes ingresados por bronquiolitis aguda deben monitorizarse necesariamente y recibir aportes suplementarios de oxígeno cuando así lo necesiten y cuando la saturación transcutánea de O₂ sea inferior al 92%²⁰.

El arsenal terapéutico del que se dispone frente a la infección es amplio pero en general poco eficaz²⁰.

Ribavirina

Es un análogo de la guanosina, el único fármaco antiviral específico frente a la infección por el VRS. Clásicamente este nucleósido sintético se mezclaba con agua estéril y se administraba como partículas aerosolizadas mediante carpa de O₂ durante 18 horas diarias 3 días consecutivos. Actualmente se administran dosis altas aerosolizadas durante tan sólo 2 horas 3 veces al día, que son terapéuticamente equivalentes.

Los primeros ensayos clínicos con ribavirina mostraron mejorías de la enfermedad y de la saturación de O₂, pero no hubo cambios en el tiempo de hospitalización en niños graves. Por otro lado, hay que tener en cuenta la capacidad teratogénica de la ribavirina sobre mujeres fértiles, aunque actualmente diversos estudios han demostrado que con las nuevas formas de aerosolización o con la administración intravenosa el riesgo es mínimo.

Actualmente, se debe considerar su administración, según la AAP, en niños de alto riesgo de infección que presentan una enfermedad muy grave por el VRS.

En cualquier caso, se debe administrar en fases precoces; de forma experimental se ensaya el uso de ribavirina intravenosa asociada a Palivizumab® o inmunoglobulina intravenosa humana (IGIV)-VRS en niños de alto riesgo (p. ej., trasplantados de médula ósea), con resultados mejores que cuando se utiliza cualquiera de los dos fármacos por separado. En algunos estudios se demuestra que el uso precoz de ribavirina reduce el número de episodios de hiperactividad bronquial posbronquiolitis, por lo que parece que puede tener un papel inmunomodulador.

Broncodilatadores

Es muy frecuente y extendido el uso de broncodilatadores para el tratamiento sintomático de esta enfermedad, si bien los datos sobre su eficacia son controvertidos. Los broncodilatadores son eficaces en el asma al aumentar el tono muscular, que es una de las causas de la obstrucción de la vía respiratoria. Aunque los signos y síntomas de la bronquiolitis por el VRS pueden parecer similares a los del asma, las razones de la obstrucción bronquial son muy diferentes y, por tanto, puesto que no todos los niños con bronquiolitis tienen broncospasmo o hiperreactividad bronquial, es previsible una escasa eficacia de los broncodilatadores en el tratamiento de esta entidad.

Broncodilatadores betadrenérgicos

El metanálisis de Kellner muestra que el salbutamol induce una disminución moderada en la duración de las bronquiolitis leves-moderadas, pero no disminuye la tasa de hospitalización y proporciona una modesta mejoría en las puntuaciones clínicas. Los autores sugieren que el uso rutinario de broncodilatadores en la bronquiolitis cuesta alrededor de 37,5 millones de dólares por año, y quizás no esté justificado su uso por la modesta mejoría que proporcionan²⁰. El salbutamol inhalado parece tener efecto beneficioso en un grupo de lactantes «respondedores», que representan aproximadamente una tercera parte de los pacientes. Como resulta impredecible saber qué lactantes son respondedores y cuáles no, parece razonable intentar un tratamiento con tres aerosoles de prueba de salbutamol y suspenderlo si no hay respuesta. En resumen, algunos estudios mostraron efectos positivos de los broncodilatadores betadrenérgicos sobre la puntuación clínica y la oxigenación, en tanto que otros estudios no demuestran tal mejoría y sugieren un empeoramiento de la hipoxia²⁰.

Broncodilatadores alfadrenérgicos

En numerosos estudios se han obtenido efectos positivos moderados, si bien no han sido estrictamente reproducibles en ensayos ulteriores. La epinefrina racémica inhalada se ha mostrado superior al salbutamol en la mejoría de la resistencia de la vía respiratoria y, quizás, en la reducción del número de ingresos de estos pacientes, pero no se ha demostrado que disminuya la duración de la hospitalización, el número de episodios posteriores, el valor de los gases sanguíneos o el índice de oxigenación²⁰. En los niños con ingreso hospitalario, el salbutamol debería aplicarse inicialmente en tres aerosoles de prueba, en los «respondedores» continuar con el tratamiento y en los «no respondedores» se justifica intentar un tratamiento con epinefrina inhalada.

Bromuro de ipratropio

Es un agente anticolinérgico que se considera ineficaz en la bronquiolitis y, por tanto, se desaconseja su uso.

Corticoides

Puesto que los corticoides mejoran la sintomatología clínica en el asma, se esperaba una acción similar en la bronquiolitis. Sin embargo, los datos son contradictorios; así, numerosos estu-

dios han demostrado que los esteroides sistémicos o inhalados no tienen efectos beneficiosos sobre el curso clínico de los niños ingresados por bronquiolitis, pudiendo incluso aumentar la morbilidad de la infección. En los niños intubados por bronquiolitis graves, la administración de corticoides sistémicos no modifica el curso de la enfermedad ni repercute sobre los parámetros inflamatorios (recuentos leucocitarios en aspirados nasal y traqueal o concentraciones de citocinas o quemocinas) o sobre la gravedad clínica (días de hospitalización, estancia en unidades de cuidados intensivos, días de ventilación mecánica); además, los niños que no reciben corticoides aclaran el virus del tracto respiratorio más rápidamente que los que reciben dexametasona²⁰.

Otros

De forma experimental se han ensayado numerosos agentes terapéuticos para el tratamiento de la infección con escaso éxito, como interferón, vitamina A, surfactante, etc. Sin embargo, destaca el Heliox®, una mezcla de helio y oxígeno capaz de disminuir la resistencia de la vía respiratoria, utilizado en las unidades de críticos con buenos resultados²¹. Actualmente, se recomienda la terapia combinada con Palivizumab® i.v. y ribavirina i.v. en pacientes de alto riesgo con infección grave por el VRS.

En resumen, la mayoría de autores recomienda caracterizar bien las fases de la enfermedad, porque la tendencia terapéutica se encamina hacia la terapia combinada más que hacia el uso de agentes individualmente. Así, el manejo de la bronquiolitis puede verse facilitado si:

- Se conocen bien las ventajas y los riesgos de las diferentes terapias.
- Se reconocen los marcadores de gravedad de la infección.
- Se correlaciona adecuadamente el curso de la replicación viral con la aparición de los síntomas y signos de la infección.

En definitiva, la bronquiolitis por el VRS es una compleja enfermedad con muchas variables que condicionan las decisiones terapéuticas, como la edad de los pacientes, el estadio y la gravedad de la infección, y el grado de obstrucción de la vía respiratoria²⁰.

Bibliografía

1. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, et al. Bronchiolitis –associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus –associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis.* 2001; 183: 16-22.
2. Welliver RC. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 6S-12S.
3. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect.* 2003; 131: 867-872.
4. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, et al. Asma y virus respiratorio sincitial. Nuevas oportunidades de intervención terapéutica. *An Pediatr (Barc).* 2004; 61(3): 252-260.

5. Piedimonte G. Neural mechanism of respiratory syncytial virus: induced inflammation and prevention of VRS sequelae. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(3 Pt 2): 18S-21S.
6. Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7-8 years. *Pediatr Pulmonol.* 1993; 15: 19-27.
7. Martínez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22 Supl 2: 76-82.
8. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999; 354: 541-545.
9. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbrgsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1.501-1.507.
10. Garofalo RP, Patty J, Hintz KA, Hill V, Ogra PL, Welliver RC. Macrophage inflammatory protein 1 alpha (not T helper type 2 cytokines) is associated with severe forms of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis.* 2001; 184: 393-399.
11. Weissman LE. Population at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for RSV severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 33S-39S.
12. Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. *An Esp Pædiatr.* 2002; 56: 334-336.
13. Piedra J. Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 94S-99S.
14. Impact RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998; 102: 531-537.
15. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. En: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: report of the committee on infectious disease, 25.^a ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000; 483-487.
16. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ríos AM, et al. Anti-respiratory syncytial virus neutralizing antibodies decreases lung inflammation, airway obstruction and airway hyperresponsiveness in a murine RSV model. *Antimicrob Agent Chemother.* 2004; 48: 1.811-1.822.
17. Romero J. Palivizumab prophylaxis of RSV disease from 1998-2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 46S-54S.
18. Sáez-Llorens X, Castaño E, Null D, Steichen J, Sánchez PJ, Ramilo O, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 787-791.
19. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner C, Piazza FM, et al., en nombre del Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pædiatr.* 2003; 143: 532-540.
20. Panitch HB. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 83S-88S.
21. Martinon-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martinon Sánchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics.* 2002; 109: 68-73.